



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I857084 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：109121640 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : *A61K47/10 (2006.01)* *A61K47/14 (2006.01)*
 A61K47/18 (2006.01) *A61K47/20 (2006.01)*
 A61K47/24 (2006.01) *A61K31/56 (2006.01)*

(30)優先權：2019/06/27 日本 2019-120114

(71)申請人：日商花王股份有限公司 (日本) KAO CORPORATION (JP)
 日本

(72)發明人：衣笠仁教 KINUGASA, YOSHINORI (JP)；松岡惠美 MATSUOKA, MEGUMI
 (JP)；渡邊学 WATANABE, MANABU (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
 JP 2018193319A

審查人員：陳琬瑜

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 27 頁

(54)名稱

皮膚外用劑

(57)摘要

本發明係一種皮膚外用劑，其含有以下之成分(A)~(E)，且成分(A)與成分(B)之質量比(A)/(B)為 0.3 ~ 2.0，成分(C)之含量為 0.1 ~ 1 質量%，25°C 下之 pH 值為 4.0 ~ 7.0。

(A)選自碳數 14 ~ 20 之脂肪族醇中之 1 種以上

(B)選自多元醇脂肪酸酯型非離子界面活性劑中之 2 種以上

(C)選自 N-醯基胺基酸、N-醯基牛磺酸及其等之鹽、以及磷脂質中之 1 種以上

(D)選自類固醇系抗炎症劑、非類固醇系抗炎症劑及類肝素中之 1 種以上

(E)水。



I857084

【發明摘要】

【中文發明名稱】

皮膚外用劑

【中文】

本發明係一種皮膚外用劑，其含有以下之成分(A)~(E)，且成分(A)與成分(B)之質量比(A)/(B)為0.3~2.0，成分(C)之含量為0.1~1質量%，25℃下之pH值為4.0~7.0。

(A)選自碳數14~20之脂肪族醇中之1種以上

(B)選自多元醇脂肪酸酯型非離子界面活性劑中之2種以上

(C)選自N-醯基胺基酸、N-醯基牛磺酸及其等之鹽、以及磷脂質中之1種以上

(D)選自類固醇系抗炎症劑、非類固醇系抗炎症劑及類肝素中之1種以上

(E)水。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

皮膚外用劑

【技術領域】

【0001】

本發明係關於一種皮膚外用劑。

【先前技術】

【0002】

作為炎症性之皮膚病、尤其是異位性皮膚炎之因素，已知有活體對抗原(過敏原)之過度反應，即免疫學之異常及皮膚之障壁功能之異常。已知正常之皮膚中，於角質層中，皮脂、胺基酸、脲等天然保濕因子、腦醯胺、脂肪酸等角質細胞間脂質將皮膚之水分量保持為固定，且pH值亦保持為弱酸性，與此相對，異位性皮膚炎中，角質層中之該等因子減少，角質層引起構造異常，皮膚之障壁功能降低或破壞，進而pH值亦上升。因此，自皮膚內部之水分蒸散亢進，角質層之水分量亦降低，並且來自皮膚外部之過敏原易侵入。因此，於異位性皮膚炎之治療中，存在如下問題：即便暫時藉由藥劑而炎症得以改善，但一旦停止外用，則亦會因透過之過敏原而導致症狀復發。

【0003】

因此，此前提出有多種用於改善皮膚之障壁功能之皮膚外用劑。例如可列舉：含有細胞間脂質成分、保濕成分及磷脂質之皮膚化妝料(專利文獻1)、含有N-醯基麩胺酸二酯及吡咯啉酮羧酸改性二甲基聚矽氧烷之皮膚外用劑(專利文獻2)、含有特定之二醯胺衍生物及角質細胞間脂質成分

之外用劑組合物(專利文獻3)等。

【0004】

(專利文獻1)日本專利特開2004-168763號公報

(專利文獻2)日本專利特開2007-210892號公報

(專利文獻3)日本專利特開2002-332208號公報

【發明內容】

【0005】

本發明提供一種皮膚外用劑，其含有以下之成分(A)~(E)，且成分(A)與成分(B)之質量比(A)/(B)為0.3以上2.0以下，成分(C)之含量為0.1質量%以上1質量%以下，25°C下之pH值為4.0以上且未達7.0。

(A)選自碳數14以上20以下之脂肪族醇中之1種以上

(B)選自多元醇脂肪酸酯型非離子界面活性劑中之2種以上

(C)選自N-醯基胺基酸、N-醯基牛磺酸及其等之鹽、以及磷脂質中之1種以上

(D)選自類固醇系抗炎症劑、非類固醇系抗炎症劑及類肝素中之1種以上

(E)水

【實施方式】

【0006】

如專利文獻1~3所揭示之先前之皮膚外用劑或皮膚化妝料雖可改善皮膚之障壁功能，但不具有減少過敏原對皮膚之接觸、透過之功能。因此，本發明係關於一種皮膚外用劑，其於弱酸性區域之pH值下為乳化狀態且使含有之藥劑保持穩定，並且改善皮膚病之症狀，不僅如此，亦可提

高皮膚之障壁功能，進而抑制過敏原對皮膚之接觸、透過本身。

【0007】

本發明人等發現，藉由於將高級醇、2種以上之特定之非離子界面活性劑、磷脂質或特定之陰離子界面活性劑及水以特定之量比組合而成之基礎配方中含有特定之藥效成分，而於弱酸性區域之pH值下塗抹時之潤滑性及延展性優異，且藉由塗抹後於皮膚上形成具有均勻之層狀構造之乾燥覆膜而上述藥效成分得以保持穩定，可有效地改善皮膚病之炎症狀態，並且可抑制成為使症狀再次惡化之原因之過敏原之透過，從而完成本發明。

【0008】

本發明之皮膚外用劑可改善皮膚病之症狀，並且可提高皮膚之障壁功能，保持適度之透濕性，進而抑制過敏原對皮膚之接觸、透過本身，且塗抹時之潤滑性及延展性亦優異。

【0009】

[成分(A)：碳數14~20之脂肪族醇]

作為成分(A)之碳數14以上20以下之脂肪族醇，較佳為直鏈脂肪族醇，又，較佳為飽和脂肪族醇。作為成分(A)之具體例，可列舉：肉豆蔻醇、鯨蠟醇、硬脂醇、花生醇。

【0010】

作為成分(A)，可單獨使用任一種或將2種以上組合使用，但就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，較佳為將碳數不同之2種以上之化合物組合使用。進而，就相同之觀點而言，成分(A)中之(a1)短鏈(碳數14以上且未達18)之脂肪族醇相對於(a2)長鏈(碳數18以上20以下)之脂肪族醇之質量比(a1)/(a2)較佳為0.1以上，更佳為0.6以上，進而較佳為1.0以上，又，較

佳為7.0以下，更佳為5.0以下，進而較佳為3.0以下。

【0011】

就過敏原透過抑制之觀點而言，本發明之皮膚外用劑中之成分(A)之含量較佳為0.3質量%以上，更佳為0.5質量%以上，進而較佳為0.8質量%以上，又，就藥劑之保存穩定性之觀點而言，較佳為3.0質量%以下，更佳為2.5質量%以下，進而較佳為2.0質量%以下。

【0012】

[成分(B)：2種以上之多元醇脂肪酸酯型非離子界面活性劑]

作為成分(B)，可列舉：蔗糖脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨醇酐單脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油等，將該等之2種以上組合使用。作為2種以上之多元醇脂肪酸酯之組合，就形成具有層狀構造之乾燥塗膜之觀點而言，較佳為(b1)HLB為3以上7以下、更佳為4以上6以下之多元醇脂肪酸酯之1種以上與(b2)HLB為11以上16、更佳為13以上15以下之多元醇脂肪酸酯之1種以上之組合。又，就相同之觀點而言，該等之質量比(b1)/(b2)較佳為0.25以上，更佳為0.4以上，進而較佳為0.6以上，又，較佳為4.0以下，更佳為2.0以下，進而較佳為1.0以下。

【0013】

就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，本發明之皮膚外用劑中之成分(B)之含量較佳為0.5質量%以上，更佳為1.0質量%以上，進而較佳為1.5質量%以上，又，就塗抹時之潤滑性之觀點而言，較佳為5.0質量%以下，更佳為4.0質量%以下，進而較佳為3.0質量%以下。

【0014】

就過敏原透過抑制之觀點而言，本發明之皮膚外用劑中之成分(A)與成分(B)之質量比(A)/(B)為0.3以上，較佳為0.35以上，更佳為0.4以上，又，就塗抹時之延展性良好之觀點而言，為2.0以下，較佳為1.5以下，更佳為1.0以下，進而較佳為0.8以下。

【0015】

[成分(C)：N-醯基胺基酸、N-醯基牛磺酸及其等之鹽、磷脂質]

成分(C)係使形成於皮膚上之具有層狀構造之乾燥覆膜具有過敏原透過抑制之功能之成分。

【0016】

就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，成分(C)中之醯基胺基酸及醯基牛磺酸之醯基較佳為來自飽和或不飽和之具有直鏈或支鏈之脂肪酸或其等之混合脂肪酸，更佳為來自直鏈脂肪酸或直鏈脂肪酸之混合脂肪酸，其碳數較佳為6以上，更佳為10以上，進而較佳為12以上，又，較佳為22以下，更佳為20以下，進而較佳為18以下。作為該醯基，就減少皮膚刺激之觀點而言，較佳為選自辛醯基、月桂醯基、肉豆蔻醯基、棕櫚醯基、硬脂醯基及椰油醯基中之1種以上，亦可為來自棕櫚油等動植物油之醯基。

【0017】

作為醯基胺基酸之胺基酸部分，就藥劑之保存穩定性之觀點而言，較佳為麩胺酸、天冬胺酸。此處，麩胺酸可為D體、L體或D體與L體之混合物之任一種，較佳為L體。作為該醯基胺基酸，具體而言，就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，較佳為選自N-硬脂醯麩胺酸、N-月桂醯麩胺酸、N-肉豆蔻醯麩胺酸、N-椰油醯麩胺酸、N-棕櫚脂肪酸麩胺酸及N-月

桂醯天冬胺酸中之1種以上，更佳為選自N-硬脂醯麩胺酸及N-棕櫚脂肪酸麩胺酸中之1種以上。

【0018】

作為醯基牛磺酸，就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，較佳為選自椰子油脂肪酸甲基牛磺酸、N-己醯甲基牛磺酸、N-月桂醯甲基牛磺酸、N-肉豆蔻醯甲基牛磺酸、N-棕櫚醯甲基牛磺酸、N-硬脂醯甲基牛磺酸、及N-油醯甲基牛磺酸中之1種以上，更佳為N-硬脂醯甲基牛磺酸。

【0019】

作為該等醯基胺基酸及醯基牛磺酸之鹽，可列舉：鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽；鋁鹽、鋅鹽等其他金屬鹽；銨鹽；單乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽等有機胺鹽；精胺酸鹽、離胺酸鹽、組胺酸鹽、鳥胺酸鹽等鹼性胺基酸鹽等。該等可單獨使用1種，亦可將2種以上組合使用。其中，作為醯基胺基酸鹽及醯基牛磺酸之鹽，就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，較佳為鹼金屬鹽，更佳為鈉鹽。

【0020】

作為成分(C)中之磷脂質，可列舉：卵磷脂、氫化卵磷脂、氫氧化卵磷脂、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯膽鹼、磷脂醯肌醇、磷脂醯甘油、心磷脂等甘油磷脂質；神經鞘磷脂、腦苷脂、神經節苷脂等鞘磷脂等。其中，就過敏原透過抑制之觀點而言，較佳為氫化卵磷脂，更佳為大豆氫化卵磷脂。

【0021】

作為成分(C)，就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，上述具體之化合物中，較佳為分類為N-醯基麩胺酸鈉、N-醯基甲基牛磺酸鈉及氫化卵

磷脂者。以上之成分(C)可單獨使用任一種或將2種以上組合使用。就過敏原透過抑制及乳化狀態之保存穩定性提昇之觀點而言，本發明之皮膚外用劑中之成分(C)之含量為0.1質量%以上，較佳為0.2質量%以上，更佳為0.3質量%以上，又，就塗抹時之潤滑性及過敏原透過抑制之觀點而言，為1.0質量%以下，較佳為0.8質量%以下，更佳為0.6質量%以下。

【0022】

就過敏原透過抑制之觀點而言，本發明之皮膚外用劑中之成分(A)與成分(C)之質量比(A)/(C)較佳為1.0以上，更佳為1.5以上，進而較佳為2.0以上，又，就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，較佳為15以下，更佳為5.0以下，進而較佳為3.0以下。

【0023】

[成分(D)：類固醇性抗炎症劑、非類固醇系抗炎症劑、類肝素]

作為成分(D)中之類固醇系抗炎症劑，可列舉：氯倍他索丙酸酯、雙氟拉松乙酸酯、莫美他松糠酸酯、倍他米松丁酸酯丙酸酯、氟洛奈皮質醇(fluocinonide)、倍他米松二丙酸酯、二氟潑尼酯、安西奈德、雙氟可龍戊酸酯、丁酸丙酸氫化可體松、地潑羅酮丙酸酯、地塞米松丙酸酯、地塞米松戊酸酯、倍他米松戊酸酯、倍氯米松丙酸酯、氟輕鬆、潑尼松龍戊酸酯乙酸酯、曲安奈德、阿氯米松丙酸酯、氯倍他松丁酸酯、氫化可體松丁酸酯、潑尼松龍、地塞米松乙酸酯、氫化可體松乙酸酯、氫化可體松戊酸酯、地塞米松間磺酸苯甲酸鈉、潑尼松龍戊酸酯、地塞米松、氫化可體松。

【0024】

作為成分(D)中之非類固醇系抗炎症劑，可列舉：烏芬那酯、布洛芬吡甲酯、阿他利特、阿西美辛(Acemetacin)、安吡昔康(Ampiroxicam)、

氨芬酸、布洛芬、吲哚美辛、依託度酸、酮洛芬(Ketoprofen)、紮托布洛芬、雙氯芬酸、舒林酸、塞來昔布、噻洛芬酸(Tiaprofenic acid)、替諾昔康(Tenoxicam)、萘普生、匹洛西卡(Piroxicam)、聯苯乙酸、普拉洛芬(Pranoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、甲芬那酸、塞來昔布、美洛昔康(Meloxicam)、莫苯唑酸、羅非昔布、氯索洛芬(Loxoprofen)、氯苯紮利、氯諾昔康(Lornoxicam)及該等之鹽，其中，就藥劑之保存穩定性之觀點而言，較佳為選自烏芬那酯、布洛芬吡甲酯中之1種以上。

【0025】

就藥劑之有效性之觀點而言，本發明之皮膚外用劑中之成分(D)之含量較佳為0.025質量%以上，更佳為0.05質量%以上，進而較佳為0.1質量%以上，又，就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，較佳為6.5質量%以下，更佳為6.0質量%以下，進而較佳為5.5質量%以下。

【0026】

更詳細而言，於成分(D)為類固醇系抗炎症劑之情形時，就與上述相同之觀點而言，其含量較佳為0.025質量%以上，更佳為0.05質量%以上，進而較佳為0.10質量%以上，又，較佳為1.0質量%以下，更佳為0.5質量%以下，進而較佳為0.3質量%以下。又，於成分(D)為非類固醇系抗炎症劑之情形時，就與上述相同之觀點而言，其含量較佳為0.5質量%以上，更佳為2.5質量%以上，進而較佳為4.5質量%以上，又，較佳為6.5質量%以下，更佳為6.0質量%以下，進而較佳為5.5質量%以下。又，於成分(D)為類肝素之情形時，就與上述相同之觀點而言，其含量較佳為0.01質量%以上，更佳為0.1質量%以上，進而較佳為0.3質量%以上，又，較佳為3.0質量%以下，更佳為1.0質量%以下，進而較佳為0.5質量%以下。

【0027】

[成分(E)：水]

就塗抹時之延展性之觀點而言，本發明之皮膚外用劑中之成分(E)之含量較佳為50質量%以上，更佳為60質量%以上，進而較佳為70質量%以上，又，就過敏原透過抑制之觀點而言，較佳為95質量%以下，更佳為90質量%以下，進而較佳為85質量%以下。

【0028】

[成分(F)：腦醯胺類]

為了進一步改善皮膚之障壁功能，本發明之皮膚外用劑中可含有腦醯胺類作為成分(F)。

【0029】

作為腦醯胺類，可列舉選自天然型腦醯胺及類腦醯胺中之1種以上。作為天然型腦醯胺之具體例，可列舉：神經鞘胺醇、二氫神經鞘胺醇、植物神經鞘胺醇或Sphingadienin經醯胺化之腦醯胺Type 1~7，進而亦包含該等之N-烷基體(例如N-甲基體)。作為類腦醯胺之具體例，可列舉：(N-十六烷氧基羥基丙基)-N-羥基十六醯胺、(N-十六烷氧基羥基丙基)-N-羥基癸醯胺、N-[2-(2,3-二羥基丙氧基)-3-十六烷氧基丙基]-N-3-甲氧基丙基十四醯胺。

【0030】

就皮膚之障壁功能之進一步提昇之觀點而言，本發明之皮膚外用劑中之成分(F)之含量較佳為1.0質量%以上，更佳為1.5質量%以上，進而較佳為2.0質量%以上，又，就塗抹時之延展性良好之觀點而言，較佳為6.0質量%以下，更佳為5.0質量%以下，進而較佳為4.0質量%以下。

【0031】

[pH值]

關於本發明之皮膚外用劑之pH值，就適應正常之皮膚之pH值環境之觀點及成分(D)之穩定性提昇之觀點而言，為7.0以下，較佳為6.5以下，更佳為6.0以下，又，就減少皮膚刺激之觀點而言，為4.0以上，較佳為4.2以上，更佳為4.4以上。

【0032】

於本發明之皮膚外用劑含有類固醇系抗炎症劑作為成分(D)之情形時，就成分(D)之穩定性之觀點而言，其pH值較佳為5.5以下，更佳為5.0以下，進而較佳為4.8以下，就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，較佳為4.0以上，更佳為4.2以上，進而較佳為4.4以上。

【0033】

於本發明之皮膚外用劑含有非類固醇系抗炎症劑作為成分(D)之情形時，就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，其pH值較佳為7.0以下，更佳為6.5以下，進而較佳為6.0以下，就相同之觀點而言，較佳為4.0以上，更佳為4.5以上，進而較佳為5.0以上。

【0034】

於本發明之皮膚外用劑含有類肝素作為成分(D)之情形時，就乳化狀態之保存穩定性之觀點而言，其pH值較佳為7.0以下，更佳為6.5以下，進而較佳為6.0以下，就相同之觀點而言，較佳為4.0以上，更佳為4.5以上，進而較佳為5.0以上。

【0035】

[其他成分]

本發明之皮膚外用劑可適當含有烴油、醚油、酯油、矽酮油、氟系油、蠟、膽固醇類衍生物、植固醇類衍生物、二季戊四醇脂肪酸酯類、三酸甘油酯類、羊毛脂、羊毛固醇類衍生物、凡士林等之除成分(A)以外之油劑、甘油、丙二醇等多元醇、增黏劑、殺菌劑、保濕劑、濕潤劑、著色劑、防腐劑、觸感改善劑、粉體、香料、抗炎症劑、美白劑、止汗劑、紫外線吸收劑、抗氧化劑等。

【0036】

本發明之皮膚外用劑藉由以特定之比率含有成分(A)~(E)，而於塗抹至皮膚並使水分蒸發，藉此可於皮膚表面形成具有層狀構造之乾燥覆膜。再者，層狀構造可藉由廣角X射線繞射、偏光顯微鏡等而確認。

【0037】

關於以上所述之實施方式，以下進一步揭示本發明之較佳之形態。

【0038】

<1>

一種皮膚外用劑，其含有以下之成分(A)~(E)，且成分(A)與成分(B)之質量比(A)/(B)為0.3以上2.0以下，成分(C)之含量為0.1質量%以上1質量%以下，25℃下之pH值為4.0以上且未達7.0。

(A)選自碳數14以上20以下之脂肪族醇中之1種以上

(B)選自多元醇脂肪酸酯型非離子界面活性劑中之2種以上

(C)選自N-醯基胺基酸、N-醯基牛磺酸及其等之鹽、以及磷脂質中之1種以上

(D)選自類固醇系抗炎症劑、非類固醇系抗炎症劑及類肝素中之1種以上

(E)水

【0039】

<2>

如<1>所記載之皮膚外用劑，其中較佳為成分(A)為選自肉豆蔻醇、鯨蠟醇、硬脂醇及花生醇中之1種以上。

【0040】

<3>

如<1>或<2>所記載之皮膚外用劑，其中較佳為成分(A)為碳數不同之2種以上之化合物之組合。

【0041】

<4>

如<3>所記載之皮膚外用劑，其中(a1)碳數14以上且未達18之脂肪族醇相對於(a2)碳數18以上20以下之脂肪族醇之質量比(a1)/(a2)較佳為0.1以上，更佳為0.6以上，進而較佳為1.0以上，又，較佳為7.0以下，更佳為5.0以下，進而較佳為3.0以下。

【0042】

<5>

如<1>至<4>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(A)之含量較佳為0.3質量%以上，更佳為0.5質量%以上，進而較佳為0.8質量%以上，又，較佳為3.0質量%以下，更佳為2.5質量%以下，進而較佳為2.0質量%以下。

【0043】

<6>

如<1>至<5>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中較佳為成分(B)為選自蔗糖脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨醇酐單脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯及聚氧乙烯氫化蓖麻油等中之2種以上之組合。

【0044】

<7>

如<1>至<6>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中較佳為成分(B)包含(b1)HLB為3以上7以下、較佳為4以上6以下之多元醇脂肪酸酯之1種以上及(b2)HLB為11以上16、較佳為13以上15以下之多元醇脂肪酸酯之1種以上，且其等之質量比(b1)/(b2)較佳為0.25以上，更佳為0.4以上，進而較佳為0.6以上，又，較佳為4.0以下，更佳為2.0以下，進而較佳為1.0以下。

【0045】

<8>

如<1>至<7>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(B)之含量較佳為0.5質量%以上，更佳為1.0質量%以上，進而較佳為1.5質量%以上，又，較佳為5.0質量%以下，更佳為4.0質量%以下，進而較佳為3.0質量%以下。

【0046】

<9>

如<1>至<8>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(A)與成分(B)之質量比(A)/(B)較佳為0.35以上，更佳為0.4以上，又，較佳為1.5以

下，更佳為1.0以下，進而較佳為0.8以下。

【0047】

<10>

如<1>至<9>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(C)中之醯基胺基酸及醯基牛磺酸之醯基較佳為來自飽和或不飽和之具有直鏈或支鏈之脂肪酸或其等之混合脂肪酸、更佳為直鏈脂肪酸或直鏈脂肪酸之混合脂肪酸，其碳數較佳為6以上，更佳為10以上，進而較佳為12以上，又，較佳為22以下，更佳為20以下，進而較佳為18以下。

【0048】

<11>

如<1>至<10>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(C)之醯基胺基酸或其鹽較佳為選自N-硬脂醯麩胺酸、N-月桂醯麩胺酸、N-肉豆蔻醯麩胺酸、N-椰油醯麩胺酸、N-棕櫚脂肪酸麩胺酸及N-月桂醯天冬胺酸中之1種以上或其鹽，更佳為選自N-硬脂醯麩胺酸或其鹽及N-棕櫚脂肪酸麩胺酸或其鹽中之1種以上。

【0049】

<12>

如<1>至<11>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(C)之醯基牛磺酸或其鹽較佳為選自椰子油脂肪酸甲基牛磺酸、N-己醯甲基牛磺酸、N-月桂醯甲基牛磺酸、N-肉豆蔻醯甲基牛磺酸、N-棕櫚醯甲基牛磺酸、N-硬脂醯甲基牛磺酸及N-油醯甲基牛磺酸中之1種以上或其鹽，更佳為N-硬脂醯甲基牛磺酸或其鹽。

【0050】

<13>

如<1>至<12>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(C)之磷脂質較佳為選自卵磷脂、氫化卵磷脂、氫氧化卵磷脂、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯膽鹼、磷脂醯肌醇、磷脂醯甘油、心磷脂、神經鞘磷脂、腦苷脂、神經節苷脂中之1種以上，更佳為氫化卵磷脂，進而較佳為大豆氫化卵磷脂。

【0051】

<14>

如<1>至<13>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(C)較佳為選自N-醯基麩胺酸鈉、N-醯基甲基牛磺酸鈉及氫化卵磷脂中之1種以上。

【0052】

<15>

如<1>至<14>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(C)之含量較佳為0.2質量%以上，更佳為0.3質量%以上，又，較佳為0.8質量%以下，更佳為0.6質量%以下。

【0053】

<16>

如<1>至<15>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(A)與成分(C)之質量比(A)/(C)較佳為1.0以上，更佳為1.5以上，進而較佳為2.0以上，又，較佳為15以下，更佳為5.0以下，進而較佳為3.0以下。

【0054】

<17>

如<1>至<16>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(D)較佳為選自潑尼松龍戊酸酯乙酸酯、潑尼松龍、氫化可體松丁酸酯、烏芬那酯及類肝素中之1種以上。

【0055】

<18>

如<1>至<17>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(D)之含量較佳為0.025質量%以上，更佳為0.05質量%以上，進而較佳為0.1質量%以上，又，較佳為6.5質量%以下，更佳為6.0質量%以下，進而較佳為5.5質量%以下。

【0056】

<19>

如<1>至<18>中任一項所記載之皮膚外用劑，其中成分(E)之含量較佳為50質量%以上，更佳為60質量%以上，進而較佳為70質量%以上，又，較佳為95質量%以下，更佳為90質量%以下，進而較佳為85質量%以下。

【0057】

<20>

如<1>至<19>中任一項所記載之皮膚外用劑，其進而含有腦鹼胺類作為成分(F)。

【0058】

<21>

如<20>所記載之皮膚外用劑，其中成分(F)之含量較佳為1.0質量%以上，更佳為1.5質量%以上，進而較佳為2.0質量%以上，又，較佳為6.0

質量%以下，更佳為5.0質量%以下，進而較佳為4.0質量%以下。

【0059】

<22>

如<1>至<21>中任一項所記載之皮膚外用劑，其含有類固醇系抗炎症劑作為成分(D)，且皮膚外用劑之pH值較佳為5.5以下，更佳為5.0以下，進而較佳為4.8以下，又，較佳為4.0以上，更佳為4.2以上，進而較佳為4.4以上。

【0060】

<23>

如<1>至<21>中任一項所記載之皮膚外用劑，其含有非類固醇系抗炎症劑作為成分(D)，且皮膚外用劑之pH值較佳為7.0以下，更佳為6.5以下，進而較佳為6.0以下，又，較佳為4.0以上，更佳為4.5以上，進而較佳為5.0以上。

【0061】

<24>

如<1>至<21>中任一項所記載之皮膚外用劑，其含有類肝素作為成分(D)，皮膚外用劑之pH值較佳為7.0以下，更佳為6.5以下，進而較佳為6.0以下，又，較佳為4.0以上，更佳為4.5以上，進而較佳為5.0以上。

[實施例]

【0062】

實施例1~16、比較例1~5

製備表1~3所示之皮膚外用劑，依照下述之方法及基準，對「過敏原透過抑制」、「藥劑穩定性」、「乳化穩定性」、「塗抹時之潤滑性」及「塗

抹時之延展性之良好程度」進行評價。

【0063】

[過敏原透過抑制之評價方法]

於12質量%聚丙烯醯胺凝膠(SDS-PAGE用)上塗抹10 mg/cm²之組合物，並於室溫下使其乾燥24小時。其次，將 ϕ 6 mm之濾紙靜置於該組合物上，利用20 μ L之色素水溶液(堅牢綠FCF、0.02 mg/20 mL)使其潤濕。於32°C 95%條件下靜置5小時後，將濾紙去除，藉由水洗而將乾燥之組合物去除。關於透過乾燥之組合物之色素之定量，使用密度計對各組合物進行3~4次，以百分率表示將無塗抹設為1時之色素透過量，藉由下述之基準進行評價。

A：未達20%

B：20%以上且未達40%

C：40%以上且未達60%

D：60%以上且未達80%

E：80%以上

【0064】

[藥劑之保存穩定性之評價方法]

藉由液相層析法或紫外可見吸光度測定法將剛製造後之組合物與使用了各藥劑(潑尼松龍戊酸酯乙酸酯、潑尼松龍、氫化可體松丁酸酯、烏芬那酯或類肝素)之標準物質之溶液進行比較，求出各藥劑之含量。其次，將組合物於50°C下保存1個月，以與上述相同之方式將保存後之組合物與使用標準物質之溶液相比較，求出各藥劑之含量，以百分率表示將剛製造後之組合物中之含量設為1時之殘存量，藉由下述之基準進行評價。

- A：95%以上
- B：90%以上且未達95%
- C：85%以上且未達90%
- D：80%以上且未達85%
- E：未達80%

【0065】**[乳化狀態之保存穩定性之評價方法]**

藉由目視並藉由下述之基準對於50°C及-5°C下保存1個月後之組合物之狀態(分層或凝集之任一種)進行評價。

- A：無變化
- B：狀態略微發生變化
- C：狀態明顯發生變化
- D：一部分分離或凝膠化
- E：整體分離或凝膠化

【0066】**[塗抹時之潤滑性之評價方法]**

10名專業官能檢查員對塗抹各乳化組合物時之潤滑性進行官能評價，並藉由以下之基準進行判定。

- A：7名～10名評價為良好(佳)
- B：5名或6名評價為良好(佳)
- C：3名或4名評價為良好(佳)
- D：1名或2名評價為良好(佳)
- E：無評價為良好(佳)之官能檢查員

【0067】

[塗抹時之延展性之良好程度之評價方法]

10名專業官能檢查員對塗抹各乳化組合物時之延展性之良好程度進行官能評價，並藉由以下之基準進行判定。

A：7名～10名評價為良好(佳)

B：5名或6名評價為良好(佳)

C：3名或4名評價為良好(佳)

D：1名或2名評價為良好(佳)

E：無評價為良好(佳)之官能檢查員

【0068】

[表1]

成分(質量%)；含量為全部活性成分量			實施例	比較例				
			1	1	2	3	4	5
(A)	(a1)	鯨蠟醇	0.6	-	0.6	0.6	0.6	0.6
	(a2)	硬脂醇	0.4	-	0.4	0.4	0.4	0.4
(A')	山萘醇		-	1	-	-	-	-
(B)	(b2)	聚氧乙烯(20)山梨醇酐單硬脂酸酯HLB14.9(*2)	1.2	1.2	1.2	-	1.2	1.2
	(b1)	山梨醇酐單硬脂酸酯HLB4.7(*3)	0.8	0.8	-	0.8	0.8	0.8
(C)	大豆氫化卵磷脂(*4)		0.4	0.4	0.4	0.4	-	-
(C')	鯨蠟基硫酸鈉		-	-	-	-	-	0.4
(D)	潑尼松龍戊酸酯乙酸酯		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
(E)	水		餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
其他	琥珀酸		*1	*1	*1	*1	*1	*1
(a1)/(a2)			1.50	-	1.50	1.50	1.50	1.50
(b1)/(b2)			0.67	0.67	0.00	-	0.67	0.67
(A)/(B)			0.50	0.50	0.83	1.25	0.50	0.50
(A)/(C)			2.50	2.50	2.50	2.50	-	2.50
pH值			4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
評價	過敏原透過抑制		A	D	D	E	C	E
	藥劑之保存穩定性		A	E	E	D	E	D
	乳化狀態之保存穩定性		A	E	E	E	E	E
	塗抹時之潤滑性		A	D	D	D	D	D
	塗抹時之延展性之良好程度		A	D	D	D	D	E

*1：pH值調整量

*2：花王公司製造、Rheodol TW-S120V

*3：花王公司製造、Rheodol SP-S10V

*4：日油公司製造、Coatsome NC-21

【0069】

[表2]

成分(質量%)；含量為全部活性成分量		實施例											
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
(A)	(a1)	鯨蠟醇	-	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	2	0.6
	(a2)	硬脂醇	0.8	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	1	0.4
(B)	(b2)	聚氧乙烯(20)山梨醇酐單硬脂酸酯HLB14.9(*2)	1.2	-	-	-	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
		聚氧乙烯氫化蓖麻油(40E.O.)HLB12.5(*5)	-	1.2	1.2	-	-	-	-	-	-	-	-
		單硬脂酸十聚甘油酯HLB12.0(*6)	-	-	-	1.2	-	-	-	-	-	-	-
	(b1)	山梨醇酐單硬脂酸酯HLB4.7(*3)	0.8	0.8	-	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
		單硬脂酸甘油酯HLB4.0(*7)	-	-	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-
(C)	大豆氫化卵磷脂(*4)		0.4	0.4	0.4	0.4	0.1	0.2	1	-	-	0.3	0.4
	棕櫚脂肪酸麩胺酸鈉(*8)		-	-	-	-	-	-	-	0.4	-	-	-
	N-硬脂醯基-N-甲基牛磺酸鈉(*9)		-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	-	-
(D)	潑尼松龍戊酸酯乙酸酯		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
(E)	水		餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
(F)	N-(十六烷氧基羥基丙基)-N-羥基乙基十六醯胺		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
其他	琥珀酸		*1	*1	*1	*1	*1	*1	*1	*1	*1	*1	*1
(a1)/(a2)			0	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	2.00	1.50
(b1)/(b2)			0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
(A)/(B)			0.40	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	1.50	0.50
(A)/(C)			2.00	2.50	2.50	2.50	10.00	5.00	1.00	2.50	2.50	10.00	2.50
pH值			4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
評價	過敏原透過抑制		B	A	A	B	B	A	B	A	A	B	A
	藥劑之保存穩定性		B	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A
	乳化狀態之保存穩定性		B	B	A	B	C	B	A	B	A	B	A
	塗抹時之潤滑性		A	A	A	A	A	A	B	A	A	B	A
	塗抹時之延展性之良好程度		A	A	A	B	B	A	B	A	A	A	A

*1：pH值調整量

*2：花王公司製造、Rheodol TW-S120V

*3：花王公司製造、Rheodol SP-S10V

*4：日油公司製造、Coatsome NC-21

*5：花王公司製造、Emanon CH-40

*6：Nikko Chemicals公司製造、Nikkol DECAGLYN 1-SV

*7：Nikko Chemicals公司製造、Nikkol MGS-AMV

*8：Ajinomoto公司製造、Amisoft GS-11P

*9：Nikko Chemicals公司製造、Nikkol SMT

【0070】

[表3]

成分(質量%)；含量為全部活性成分量			實施例			
			13	14	15	16
(A)	(a1)	鯨蠟醇	0.6	0.6	0.6	0.6
	(a2)	硬脂醇	0.4	0.4	0.4	0.4
(B)	(b2)	聚氧乙烯(20)山梨醇酐單硬脂酸酯HLB14.9(*2)	1.2	1.2	1.2	1.2
	(b1)	山梨醇酐單硬脂酸酯HLB4.7(*3)	0.8	0.8	0.8	0.8
(C)	大豆氫化卵磷脂(*4)		0.4	0.4	0.4	0.4
(D)	潑尼松龍		0.25	-	-	-
	氫化可體松丁酸酯		-	0.05	-	-
	烏芬那酯		-	-	5	-
	類肝素		-	-	-	0.3
(E)	水		餘量	餘量	餘量	餘量
其他	琥珀酸		*1	*1	*1	*1
(a1)/(a2)			1.50	1.50	1.50	1.50
(b1)/(b2)			0.67	0.67	0.67	0.67
(A)/(B)			0.50	0.50	0.50	0.50
(A)/(C)			2.50	2.50	2.50	2.50
pH值			4.5	4.5	5.5	5.5
評價	過敏原透過抑制		A	A	A	A
	藥劑之保存穩定性		A	A	A	A
	乳化狀態之保存穩定性		A	A	A	A
	塗抹時之潤滑性		A	A	A	A
	塗抹時之延展性之良好程度		A	A	A	A

*1：pH值調整量

*2：花王公司製造、Rheodol TW-S120V

*3：花王公司製造、Rheodol SP-S10V

*4：日油公司製造、Coatsome NC-21

【0071】

實施例17

製備下述配方之皮膚外用劑，依照上述方法對「過敏原透過抑制」、「塗抹時之潤滑性」、「塗抹時之延展性之良好程度」進行評價，結果分別為「B」、「B」、「B」。

	(質量%)
(a2)硬脂醇	3.0
(b2)聚氧乙烯(20)山梨醇酐單硬脂酸酯	0.9
(b1)山梨醇酐單硬脂酸酯	0.6
(C)大豆氫化卵磷脂	0.4
(C) N-月桂醯麩胺酸鈉	0.1
(D)類肝素	0.3
(F) N-(十六烷氧基羥基丙基)-N-羥基乙基十六醯胺	3.0
角鯊烷	1.0
二甲基聚矽氧烷	3.0
對羥基苯甲酸甲酯	0.2
琥珀酸	pH值調整量
(E)水	餘量
pH值 = 5.1	
(a1)/(a2) = 0	
(b1)/(b2) = 0.67	
(A)/(B) = 2.00	
(A)/(C) = 6.00	

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種皮膚外用劑，其含有以下之成分(A)~(E)，且成分(A)之含量為0.3質量%以上2.5質量%以下，成分(A)與成分(B)之質量比(A)/(B)為0.35以上1.5以下，成分(C)之含量為0.1質量%以上1質量%以下，25°C下之pH值為4.0以上7.0以下，

(A)選自碳數14以上20以下之脂肪族醇中之2種以上，且包含以下之(a1)及(a2)者，

(a1) 碳數14以上且未達18之脂肪族醇，

(a2) 碳數18以上20以下之脂肪族醇；

(B)選自多元醇脂肪酸酯型非離子界面活性劑中之2種以上；

(C)選自N-醯基胺基酸、N-醯基牛磺酸及其等之鹽、以及磷脂質中之1種以上；

(D)選自類固醇系抗炎症劑、非類固醇系抗炎症劑及類肝素中之1種以上；

(E)水。

【請求項2】

如請求項1之皮膚外用劑，其中成分(A)與成分(B)之質量比(A)/(B)為0.35以上1.0以下。

【請求項3】

如請求項1或2之皮膚外用劑，其中成分(A)與成分(C)之質量比(A)/(C)為1.0以上15以下。

【請求項4】

如請求項1或2之皮膚外用劑，其中成分(B)包含(b1)HLB為3以上7以下之多元醇脂肪酸酯之1種以上及(b2)HLB為11以上16以下之多元醇脂肪酸酯之1種以上，且其等之質量比(b1)/(b2)為0.25以上4.0以下。

【請求項5】

如請求項1或2之皮膚外用劑，其中成分(B)係選自蔗糖脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨醇酐單脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯及聚氧乙烯氫化蓖麻油中之2種以上。

【請求項6】

如請求項1或2之皮膚外用劑，其中成分(D)之含量為0.025質量%以上6.5質量%以下。

【請求項7】

如請求項1或2之皮膚外用劑，其中成分(C)為選自N-醯基麩胺酸鈉、N-醯基甲基牛磺酸鈉及氫化卵磷脂中之1種以上。

【請求項8】

如請求項1或2之皮膚外用劑，其進而含有腦醯胺類作為成分(F)。